



TITLE:

二重盲検法によるTobramycinとGentamicinの尿路感染症に対する薬効比較

AUTHOR(S):

石神, 襄次; 西浦, 常雄; 黒川, 一男; 新島, 端夫; 百瀬, 俊郎; 江藤, 耕作; 岡元, 健一郎; 鈴木, 祥一郎

CITATION:

石神, 襄次 ...[et al]. 二重盲検法によるTobramycinとGentamicinの尿路感染症に対する薬効比較. 泌尿器科紀要 1975, 21(8): 781-797

ISSUE DATE:

1975-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121859>

RIGHT:

二重盲検法による Tobramycin と Gentamicin の 尿路感染症に対する薬効比較

神戸大学泌尿器科学教室

石 神 襄 次

岐阜大学泌尿器科学教室

西 浦 常 雄

徳島大学泌尿器科学教室

黒 川 一 男

岡山大学泌尿器科学教室

新 島 端 夫

九州大学泌尿器科学教室

百 瀬 俊 郎

久留米大学泌尿器科学教室

江 藤 耕 作

鹿児島大学泌尿器科学教室

岡 元 健 一 郎

岐阜大学微生物学教室

鈴 木 祥 一 郎

A DOUBLE BLIND COMPARATIVE STUDY OF CLINICAL EFFICACY OF TOBRAMYCIN AND GENTAMICIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

Joji ISHIGAMI

From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine

Tsuneo NISHIURA

From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine

Kazuo KUROKAWA

From the Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

Tadao NIJIMA

From the Department of Urology, Okayama University Medical School

Shunro MOMOSE

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Kosaku ETO

From the Department of Urology, Kurume University School of Medicine

Kenichiro OKAMOTO

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Shoichiro SUZUKI

From the Department of Bacteriology, Gifu University School of Medicine

In order to examine its effectiveness and safety, tobramycin was studied in urinary tract infections by the double blind comparative method using gentamicin as the control drug. Tobramycin or gentamicin was administered to hospitalized adult patients with urinary tract infections (cystitis or pyelonephritis) at the dosage of 60 mg b.i.d. for five to seven days.

The number of evaluable cases was 86 for tobramycin and 95 for gentamicin, and the results obtained were as follows.

(1) No significant difference was observed between the tobramycin group and gentamicin group in various background factors related to the characteristics of patients.

(2) There was no significant difference between the two groups in overall efficacy (tobramycin 69%, gentamicin 69%).

(3) Analyses were made as to various clinical parameters. In overall analyses, no significant difference was observed between the two groups in the improvement rate of any parameters.

In stratified analyses, tobramycin showed a significantly better rate of defervescence than gentamicin in patients with complicated pyelonephritis without an indwelling catheter.

In the analysis of the distribution of body temperature, tobramycin showed a significantly better result than gentamicin on Day 3 in all patients, patients with complicated pyelonephritis and patients with an indwelling catheter.

In urinary bacterial counts, gentamicin showed significantly better result than tobramycin on Day 6 in patients without an indwelling catheter.

In urinary leukocyte counts, tobramycin showed a tendency for better results than gentamicin on Day 6 in patients with complicated pyelonephritis.

(4) No difference was observed between the two groups in the incidence of reported adverse effects (tobramycin 18.6%, gentamicin 19.4%).

は じ め に

Tobramycin (以下 TOB と略記) は1970年 K. F. Koch らがその化学構造の決定とともに命名した新アミノ配糖体抗生物質で、*Streptomyces tenebrarius* によって産生された Nebramycin のうちの Factor 6 である^{1,2)}。本剤に対する基礎ならびに臨床的研究は本邦においても1972年以来各方面においておこなわれ、1974年6月、第22回日本化学療法学会総会においてシンポジウムとしてとりあげられ、基礎成績および各科領域における臨床成績が発表されている³⁾。今回われわれは本剤の有効性、安全性を評価する目的で、尿路感染症を対象として、Gentamicin (以下 GM と略記) を比較対照薬とする二重盲検法による検討をおこなったので、その結果を報告する。

なお、比較対照薬として GM を選んだのは、GM が試験開始時の同種同効薬剤として唯一の既発売品であったからである。

実 験 方 法

本試験は、全研究機関共通のプロトコールおよび臨床試験成績調査表によって以下のようにおこなった。

1. 研究参加機関

本試験は、Table 1 に示す7研究機関およびその関連病院の参加による共同研究としておこなった。コン

トローラーには、結核研究所細菌学血清学研究科 高橋昭三博士(第1コントローラー)および帝京大学内科清水直容博士(第2コントローラー)があたり、試験薬剤の識別不能の確認、試験薬剤の割付け、割付け照合票の保管、含量試験用サンプルの採取、試験成績の集計と解析をおこない、公平性の保持をはかった。

なお、尿中分離菌の同定と感受性測定については、統一を期するために、すべて岐阜大微生物学教室において実施された。

2. 対象患者

1974年8月から1975年4月までの9カ月間の期間中、上記研究機関において尿路感染症(腎盂腎炎、膀胱炎)と診断された入院成人患者を対象とした。起炎菌はできるかぎり緑膿菌、変形菌とし、試験薬剤投与前の尿細菌検査で尿中に 10^5 /ml以上の菌数を証明するもの、および菌数が $10^3 \sim 10^5$ /mlでも他の臨床所見から明らかに尿路感染症と診断されるものを対象とした。なお、①妊婦、②明らかな腎障害(BUN 40 mg/dl 以上のもの)あるいは肝障害が証明される場合、③試験薬剤投与中にその他の抗生物質を併用する必要があると考えられる場合、④過去の抗生物質療法で、聴力低下または前庭機能障害をきたしたことがある場合、のいずれかに該当する場合は除外することとした。

Table 1. 研究参加機関

研究機関名および研究者名		
臨床試験	神戸大学・泌尿器科 西脇市立西脇病院・泌尿器科 神鋼病院・泌尿器科 兵庫県立尼崎病院・泌尿器科 社会保険神戸中央病院・泌尿器科 岐阜大学・泌尿器科 岐阜県立下呂温泉病院・泌尿器科 徳島大学・泌尿器科 岡山大学・泌尿器科 岡山赤十字病院・泌尿器科 岡山市立市民病院・泌尿器科 岡山済生会総合病院・泌尿器科 国立岡山病院・泌尿器科 九州大学・泌尿器科 国立福岡中央病院・泌尿器科 宮崎県立宮崎病院・泌尿器科 広島赤十字病院・泌尿器科 久留米大学・泌尿器科 済生会福岡総合病院・泌尿器科 福岡県立柳川病院・泌尿器科 社会保険久留米第一病院・泌尿器科 鹿児島大学・泌尿器科 松江市立病院・泌尿器科 佐賀県立病院好生館・泌尿器科	石神 襄次, 三田 俊彦, 谷風 三郎 彦坂 幸治 大野三太郎 黒田 清輝 寺杣 一徳 西浦 常雄, 土井 達郎 清水 保夫 黒川 一男, 藤村 宣夫, 福川 徳夫 新島 端夫, 近藤 捷嘉, 高本 均 近藤 淳 難波 克一 白神 健志 小野田廉雄 百瀬 俊郎, 熊沢 浄一 平田 耕造, 森田一喜郎 中山 健, 中牟田誠一 平田 弘, 天野 拓哉 江藤 耕作, 上村 計夫, 薬師寺道則 関 和彦 山下 和彦 鈴木 卓 岡元健一郎, 大井 好忠, 角田 和之 野辺 崇 陣内 謙一, 長沼弘三郎
	分離菌同定, 感受性測定	岐阜大学・微生物学 鈴木祥一郎, 上野 一恵, 二宮 敬宇 三和 敏夫, 渡辺邦友

3. 試験薬剤

試験薬剤は、TOB および GM とともに1アンプル1.5 ml 中にそれぞれ 60 mg (力価)を含有するアンプルを作成し、両者は外観上全く識別できないようにし、「TG 注」と表示して供試した。上記薬剤はおのおの14アンプル入りを1箱に入れ、1例分とした。

なお、上記薬剤はすべてシオノギ製薬にて作成し、割付け時にコントローラーが無作為に抜取ったサンプルについて、国立予防衛生研究所およびシオノギ製薬にて含量の力価試験をおこなって適正であることを確認するとともに、本試験完了期までの期間中経時的に

安定性試験をおこなって含量に変化がないことを確認した (Table 2)。

4. 投与方法

1回1アンプルを毎12時間、1日2回筋注した。すなわち、両剤とも1回 60 mg×2回/日=120 mg/日とし、投与期間は原則として、最低5日連続筋注とし、7日以上投与は禁止した。その他の抗生物質、抗菌性物質の併用も禁止した。また、重篤な副作用または臨床検査値の変動が認められ、投与中止の必要があると考えられる場合、投与中症状が重篤化し、他剤に変更する必要があると考えられる場合には投薬を中止することとした。

5. 試験薬剤の割付け

上記2名のコントローラーが独立に二重に割付けをおこない、おのおのの割付け照合票を保管し、被検薬剤の blind 性の保持をはかった。

試験薬剤は、6例分を1組とし、各組ごとに TOB 群と GM 群が各3例ずつになるように乱数表にて無

Table 2. 試験薬剤の含量力価試験成績

測定時期		試験開始時		6カ月日	9カ月日
測定場所		予防衛生研究所製	シオノギ製薬	シオノギ製薬	
薬剤	TOB	103%	101	100	103
	GM	108%	108	100	100

注：表示 60 mg (力価)/アンプルに対する%

作為に割付けられた。各研究機関では、割付けられた試験薬剤の番号順に、受診患者順に投与された。

なお、研究機関ごとの症例数は30例を目標とした。

6. 検査項目および検査実施時期

Table 3 に示した検査項目および実施時期について検査を施行することを原則とした。すなわち、体温、自覚症状については、投与前と投与中毎日観察し、尿検査としては、蛋白、尿沈渣検鏡による白血球、赤血球、細菌の状態を、投与前、投与3、6日目に検査した。尿の細菌学的検査としては、分離同定、菌数定量、感受性 (MIC) 測定を投与前に施行し、前2者についてはさらに投与3、6日目に検索することとした。尿中細菌に対する MIC 測定は日本化学療法学会標準感受性測定法に従っておこない、接種菌量は一夜培養菌液の1白金耳量 (原液およびその100倍希釈) とした。なお、TOB および GM とともに、その他の抗緑膿菌性薬剤である Dibekacin (DKB), Amikacin (BB-K8), Carbenicillin (CB-PC) についても測定し感受性を比較した。

Table 3. 検査項目および検査実施時期

		投与前 1 2 3 4 5 6 7 14 21 投与後 3 6 7 14 21 日													
(●印の矢印は必ず実施項目とする)		TG注													
検査項目	体温 (℃)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	自覚症状	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	尿蛋白	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	尿沈渣 WBC	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	尿沈渣 RBC	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	尿沈渣 細菌	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	尿沈渣 分離同定	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	尿沈渣 菌数 (個/ml)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	MIC	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Hb, Ht, RBC, WBC	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査項目	S-GOT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	S-GPT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Alk-Pase	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	BUN	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	血中 Creatinine	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	自覚的検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	聴力検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	オーディオグラム	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	副作用の観察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

一般臨床検査項目としては、各種血液学的所見、肝機能として s-GOT, s-GPT, alkaline phosphatase, 腎機能検査として BUN, 血中 creatinine を投与前、投与終了直後に測定し、聴力検査としては自覚症状の間診のほか、必要に応じて、投与前後にオーディオグラムを施行した。このほか、投与中、副作用の有無についても詳細に観察した。

なお、投与終了後から1週目 (第14日目) と2週目 (第21日目) に上記検査項目の経過を観察し、予後の参考とした。

7. 効果の判定

効果の判定は、Table 4 に示す基準に従って総合判

定することをあらかじめ決め、試験薬剤投与終了直後 (第6日目) の検査成績によって判定した。

Table 4. 効果の判定基準

効 果	判 定 基 準
総 合 効 果	著効 起炎菌陰転、尿沈渣所見の正常、発熱 (一)、自覚症状 (一) であったもの。または、起炎菌陰転し、他の3項目のうち1項目は残存していても著明な改善をみたもの。
	有効 起炎菌が減少 ($10^3/\text{ml}$ 以下) または陰転化し、尿沈渣所見、発熱、自覚症状の3項目中2項目以上の改善または消失したもの。
	やや有効 起炎菌を含む4項目中2項目以上に改善または消失をみたもの。
	無効 改善または消失が1項目のみのもの。投与によっても改善がみられないもの、または悪化したもの。
細菌学的効果	消失、減少、不変、増加
臨床的効果	尿中白血球数 正常化 ($10/\text{HF}$ 以下)、減少、不変、増加
	発熱 平熱化 (36°C 台)、下熱、不変、悪化
	自覚症状 浸失、軽快、不変、悪化

この場合、まず主治医が主観的に効果判定をおこない、試験完了後にこれらの症例をもちよって、各研究機関の代表者が出席した検討会 (1975年4月18日) において全症例についての総合効果を判定した。

総合効果のほかに、投与終了直後 (第6日目) の検査成績から、細菌学的効果ならびに尿中白血球数、発熱、自覚症状 (頻尿、排尿痛、残尿感、腰部痛の4症状) に対する臨床的效果についても判定した (Table 4)。

Table 5. 臨床所見の重症度

所 見	重 症 度				
	0	1	2	3	4
尿中細菌	0	$<10^3$	$10^3 \leq \sim <10^5$	$10^5 \leq$	
尿中細菌 (検鏡)	—	+	++	+++	
尿中白血球	正常	+	++	+++	
尿中赤血球	正常	+	++	+++	
尿蛋白	—	±	+	++	+++
体温 ($^\circ\text{C}$)	36°C 台	37°C 台	38°C 台	39°C 台	40°C 台
自覚症状	—	+	++	+++	

また、尿中細菌数、尿所見、体温および自覚症状のおおのについて Table 5 に示した重症度を判定し、前2者では投与中（第3日目）と投与終了直後（第6日目）に、後2者では投与中毎日にわたってその推移を検討した。なお、脱落例については、その理由を調査表に明記することとした。

8. 試験成績の解析

上記した検討会において、集積された全例の臨床試験成績調査表の記載事項について検討を完了したのうち、コントローラーがすべての成績をコンピューターにインプットし、割付け照合票を開封したうえ、統計的手法により解析をおこなった。

実 験 成 績

1. 脱落例の検討

試験薬剤が投与された患者は総計 205 例（TOB 群 100 例、GM 群 105 例）であり、このうちの脱落例と脱落理由は Table 6 に示したとおりである。以下の解析においては、完全脱落例の 5 例はすべての集計から除外し、部分脱落例の 19 例については、患者特性の検討、主治医判定による効果および副作用の検討にのみ加えることとした。

2. 患者特性の検討

検討された症例数は、TOB 群 97 例、GM 群 103 例の合計 200 例であり、これらの症例について、両群間の患者特性の均一性を比較検討した。患者特性の背景因子として、性、年齢、体重、疾患、病型（複雑性、単純性）、病期（急性、慢性、慢性の急性増悪、無症候性）、合併症の部位および種類、手術の有無と部位

および種類、留置カテーテルの有無、投与日数の各項目について比較検討したが、いずれの項目においても両群間に有意差は認められなかった（Table 7）。ついで、薬剤投与前の尿中分離菌について菌種、分離菌種数、投与前分離菌の MIC 値（原液、100 倍希釈）および各種臨床検査値についても比較したが、両群間に有意差を認めなかった（Table 7）。つまり、検討しえた患者特性のいずれの背景因子についても両群間に差はなかった。なお、試験薬剤投与前の尿中分離菌のうち、*Pseudomonas aerug.*、*Proteus*、*E. coli*、*Klebsiella* および *Serratia* に対する TOB、GM、DKB、BB-K8、CB-PC の 5 剤の感受性分布を検討したが、それぞれ従来の感受性分布の報告とほぼ一致する成績が得られた（Table 8）。

3. 効果の検討

TOB 群と GM 群間の有効性について、全例および層別した対象別に比較検討した結果を一覧表として Table 9 に一括して示した。以下、その結果について詳述することとする。

1) 全般的改善度

解析対象例 181 例（TOB 群 86 例、GM 群 95 例）における薬剤投与後 6 日目判定での総合効果、細菌学的効果、臨床的效果（尿中白血球数、発熱、自覚症状）について、その改善度を両群間で比較し、主治医判定の効果については部分脱落例の 19 例（TOB 群 11 例、GM 群 8 例）を加えて比較検討したが、いずれの効果判定の項目についても両群間に有意の差は認められなかった（Table 10）。すなわち、総合効果では、TOB 群 86 例中、著効 23 例、有効 23 例、やや有効 13 例、無効

Table 6. 集積症例と脱落例の内訳

	TOB 群	GM 群	合 計
解析対象例（プロトコール合致例）	86	95	181
部分脱落例（プロトコールの部分的非合致例）：			
・投与前細菌が陰性であったもの	5	2	7
・投与前細菌数が $10^3/\text{ml}$ 以下であったもの	5	3	8
・投与後細菌検査がなかったもの	1	3	4
小 計	11	8	19
完全脱落例（対象外疾患または投与法不適）：			
・投与前 BUN が 40 mg/dl 以上であったもの	0	2	2
・投与前分離菌で Yeast 様細菌を証明したもの	1	0	1
・聴力検査で試験薬剤投与不適とわかり、中止したもの	1	0	1
・1 アンプル×2 回/日投与すべきところを2 アンプル×1 回/日と投与されたもの	1	0	1
小 計	3	2	5
合 計	100	105	205

Table 7-1. 患者特性の検討 (1)

背景因子					例数		検定	背景因子					例数		検定					
					TOB群	GM群							TOB群	GM群						
性	男女				72	75	NS	手術(部位)	なし				28	30	NS					
	計				97	103			あり	前立腺 膀尿の管他	立腎の管他	腺膀胱 管他	30	33						
年齢	20歳未満	20歳	30歳	40歳	0	1	NS						15	24						
	50歳	60歳	70歳	80歳	2	3							6	5						
	40歳	50歳	60歳	70歳	6	8							15	7						
	20歳	30歳	40歳	50歳	9	11							3	4						
	60歳	70歳	80歳	計	14	17	計						97	103						
	30歳	40歳	50歳	60歳	33	32	手術(種類)	なし	あり	腫結肥狭 大の	瘍石症 窄他	15	18	NS						
	20歳	30歳	40歳	50歳	29	25						8	6							
	40歳	50歳	60歳	70歳	4	6						28	32							
	60歳	70歳	80歳	計	97	103						1	3							
体重	40kg	40kg	50kg	60kg	6	4	NS	留カ テ ー テ ル	あな	りし	計	計	17	14	NS					
	40kg	40kg	50kg	60kg	37	37							8	6						
	50kg	60kg	70kg	計	32	35							28	32						
疾患	複単	複単	複単	計	19	20	NS						1	3	NS					
	性性	性性	性性	計	1	4							17	14						
	性性	性性	性性	計	2	3							54	64						
病型	複単	複単	複単	計	56	61	NS	投与 日数	1	3	5	6	0	1	NS					
	性性	性性	性性	計	5	7							0	2						
	性性	性性	性性	計	1	2							74	83						
病期	急慢性	急慢性	急慢性	計	97	103	NS						9	3	NS					
	急慢性	急慢性	急慢性	計	11	7							14	14						
	急慢性	急慢性	急慢性	計	0	1							計	97	103					
合併症(部位)	なし	なし	なし	計	2	4	NS	投与 前分離菌種 (延菌数)	1	2	3	4	76	77	NS					
	あり	あり	あり	計	43	45							7	10						
	あり	あり	あり	計	13	13							3	7						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	8	13	NS						0	1	NS					
	あり	あり	あり	計	5	5							11	10						
	あり	あり	あり	計	97	103							0	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	2	8	NS						11	10	NS					
	あり	あり	あり	計	26	27							3	3						
	あり	あり	あり	計	14	15							2	3						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	2	8	NS						2	3	NS					
	あり	あり	あり	計	39	38							0	3						
	あり	あり	あり	計	14	11							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
	あり	あり	あり	計	97	103							1	1						
合併症(種類)	なし	なし	なし	計	97	103	NS						1	1	NS					
	あり	あり	あり</																	

Table 7-2. 患者特性の検討 (2)

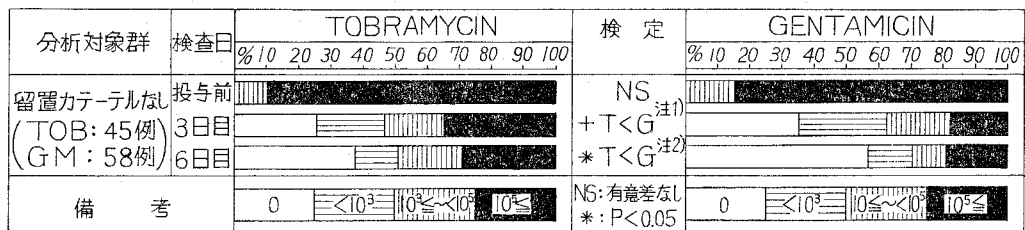
背 景 因 子			TOB 群	GM 群	検 定
			株 数 (累積%)	株 数 (累積%)	
投 与 前 分離菌の MIC 値	原 液 接 種	≤ 0.2	0	2 (2.2)	N S
		0.39	1 (1.6)	4 (6.6)	
		0.78	4 (7.9)	9 (16.5)	
		1.56	8 (20.6)	12 (29.7)	
		3.12	11 (38.1)	19 (50.5)	
		6.25	9 (52.4)	11 (62.6)	
		12.5	4 (58.7)	13 (76.9)	
		25	13 (79.4)	7 (84.6)	
		50	2 (82.5)	7 (92.3)	
		$100 \leq$	11 (100.0)	7 (100.0)	
	計		63	91	
	100 倍 希 釈 接 種	≤ 0.2	5 (7.8)	7 (7.7)	N S
		0.39	1 (9.4)	5 (13.2)	
		0.78	12 (28.1)	20 (35.2)	
		1.56	10 (43.8)	16 (52.7)	
		3.12	6 (53.1)	11 (64.8)	
		6.25	6 (62.5)	11 (76.9)	
		12.5	4 (68.8)	6 (83.5)	
		25	10 (84.4)	6 (90.1)	
		50	4 (90.6)	6 (96.7)	
		$100 \leq$	6 (100.0)	3 (100.0)	
	計		64	91	
投与前臨床検査値			Mean \pm S.D. (例数)	Mean \pm S.D. (例数)	
	S-GOT	(U)	32.73 \pm 34.32 (94)	36.35 \pm 57.48 (102)	N S
	S-GPT	(U)	24.63 \pm 24.77 (94)	27.43 \pm 33.12 (102)	N S
	Alk-Pase	(U)	9.27 \pm 15.53 (87)	10.75 \pm 14.54 (98)	N S
	BUN	(mg/dl)	16.61 \pm 5.56 (96)	15.30 \pm 4.99 (103)	N S
	血清クレアチニン	(mg/dl)	1.09 \pm 0.34 (89)	1.05 \pm 0.32 (92)	N S

27例であり、GM 群95例では著効29例、有効24例、やや有効13例、無効29例で、いずれも有効率69%の成績が得られた。その他の項目については Table 10 に示すとおりである。

なお、以下の検討では、両群間に有意差またはいずれかの群に優位な傾向を認めた結果についてのみ Table 11~12, Fig. 1~4 に示し、有意差を認めなかった結果については成績の図示は省略した。

次いで、181例の症例を、疾患別（単純性腎盂腎炎、

複雑性腎盂腎炎、単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎、膿腎症）、留置カテーテルの有無別、留置カテーテルの有無と疾患別、病期別（急性、慢性、慢性の急性増悪）、投与前の分離菌種別（単独感染症例のみ）に層別して、両群間の効果を上記の各効果判定項目について比較検討した。その結果、発熱の項目において、留置カテーテルなしの複雑性腎盂腎炎症例で TOB 群に有意 ($P < 0.05$) に優れた効果が認められた (Table 11)。



注1) 改善率: 検定法は χ^2 test, Fisher の直接確率法による。

注2) 重症度の分布: 検定法は U-test による。

Fig. 1. 尿中細菌数の推移 (GENTAMICIN の $10 \leq < 10^5$ を $10^3 \leq < 10^5$ に訂正)

Table 8. 投与前分離菌に対する5薬剤の感受性分布

菌	薬 剤	株 数	MIC (μg/ml)																						
			接種菌量：原 液										接種菌量：100倍希釈												
			≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	TOB	43		2	7	8	11	6	1	3		3	2	1	10	8	7	10	1	2	1	2	1	1	
	GM	43		1		3	3	6	4	12	7	1	2	3		1	5	7	9	5	4	1	3		
	DKB	41			3	5	6	4	3	6	7	1	6			7	4	7	5	6	3	4	1	5	
	BB-K 8	40				2	5	5	15	7	3	1	2			2		11	7	10	4	1	1	1	
	CB-PC	41									1	6	34				6	7	1	1	10	13	18		
<i>Proteus</i>	TOB	25			1	2	4	3		5	3	5	2	2	2	1	4		2	1	3	4	5	2	1
	GM	24			2	4	5	3	2	4	2	2	2	3		6	3	3	2	2	3	3		2	
	DKB	25					3	4	3	2	1	2	10		1	2	1	3	2	4	2	5	5		
	BB-K 8	25				1	1	8	5	5	4	2			1	3	4	4	6	3	2	2	2		
	CB-PC	24				1	1	6	1		1	1	13		2	3	3	1	1	1	1	3	2	7	
<i>E. coli</i>	TOB	24			1	4	11	8	1	1					1	7	8	6	1	1	1				
	GM	25				8	10	4			1		4		3	10	10	3	1	1	1				
	DKB	25				2	8	5	8	1	3	2				3	3	7	1	1	3	3			
	BB-K 8	25				1	6	6	2	2		2	17			1	6	8	6	1	2	1	15		
	CB-PC	25					1	1		3	1						2	1	1	3	1				
<i>Klebsiella</i>	TOB	16			3	7	3	1			1	1			3	10	1	2	1		2				
	GM	16		1	4	6	2	1	1	1						7	3	1	1	1					
	DKB	16				1	2	2	2	5	1	2	1			3	1	3	1	4	1	2	1	1	
	BB-K 8	16				2	3	8	1							1	5	7	1	1					
	CB-PC	14								1			13					1		1				13	
<i>Serratia</i>	TOB	9			3	1		3		1	1	1	2		2		2	1	1		2	2		1	
	GM	9				1			1		1		3			1				1	1	2	2	2	
	DKB	9						2	2			1	4			1			2	1	1	2	2	2	
	BB-K 8	9					4	1	3	1							3	3	2			1			
	CB-PC	9									1		8						2	1		1		7	

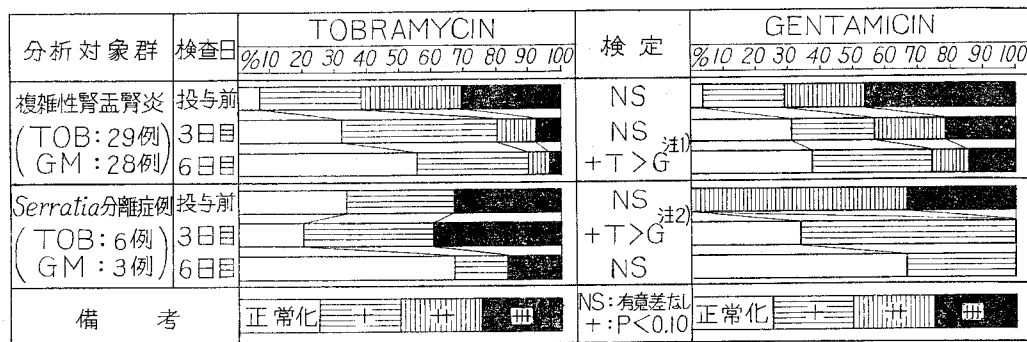
Table 9. TOB 群と GM 群の有効性比較検定結果一覧表

分 析 対 象			判定時期	判定項目	例数	全 般 的 改 善 度								重 症 度 の 推 移								全般的改善度			
						6 日 目 判 定								投与前, 3日目, 6日目判定				投与前～6日目の毎日判定				例数		主治医判定効果	
						T O B 群	G M 群	総合効果	細菌学的効果	臨床的効果				尿(定) 中細菌量	尿 所 見				体 温	自 覚 症 状					
										尿白血球中数	発熱	頻尿	排尿痛		残尿感	腰部痛	尿(検)中細菌鏡	尿白血球中数		尿赤血球中数	尿蛋白	頻尿	排尿痛	残尿感	腰部痛
全 例					8695	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	* T>G	—	—	+ T>G	—	97103		
層 別	疾 患 別	複雑性腎盂腎炎	2928	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	* T>G	—	—	—	—	3331	—	
		複雑性膀胱炎	4958	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5661	—	
	留置カテーテルの有無別	あり	4137	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	** T>G	—	—	—	—	4339	—	
		なし	4558	—	—	—	+ T>G	—	—	—	—	* T<G	—	—	—	—	—	—	—	+ T>G	—	5464	—		
	留置カテーテルの有無別, 疾患別	あり	複雑性腎盂腎炎	1812	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1824	14+ T>G	
			複雑性膀胱炎	2224	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2424	—	
		なし	複雑性腎盂腎炎	1116	—	—	—	* T>G	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1517	—	
			複雑性膀胱炎	2734	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3237	—	
病 期 別	急性慢性 慢性の急性増悪	1312	—	—	—	+ T>G	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1472	1481		
		6275	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7281	—		
		117	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	117	—		
投 与 前 分 離 菌 別 (単独感染例)	<i>Pseudomonas</i>	1935	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1912	359		
	<i>Proteus</i>	129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1211	95		
	<i>Klebsiella</i>	115	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1115	—		
	<i>E. coli</i>	1510	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1510	—		
	<i>Serratia</i>	63	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+ T<G	—	—	—	—	—	—	—	—	63	—		

注) —: Not significant, +: $p<0.10$, *: $p<0.05$, **: $p<0.01$

Table 10. 全例での全般的改善度

薬 剂	例 数	総 合 効 果				細菌学の効果				臨 床 的 効 果												主治医判定効果						
		著 効	有 効	やや 有効	無 効	消 失	減 少	不 変	増 加	尿中白血球数				自 覚 症 状				発 熱				例 数	著 効	有 効	やや 有効	無 効	不 明	
										正 常 化	減 少	不 変	増 加	例 数	消 失	軽 快	不 変	悪 化	平 熱 化	下 熱	不 変							悪 化
TOB 群	86	23	23	13	27	30	24	30	2	38	11	33	4	70	26	14	29	1	22	7	55	2	97	22	28	16	29	2
	%	69			31	63		35	2	57		38	5	%	57		42	1	34		64	2	%	68			30	2
GM群	95	29	24	13	29	43	16	36	0	38	17	31	7	76	30	15	30	1	19	5	69	2	103	27	30	14	29	3
	%	69			31	62		38	0	59		33	8	%	59		39	1	25		73	2	%	69			28	3
検 定		NS			NS	NS			NS	NS			NS		NS			NS	NS			NS		NS			NS	

検定法： χ^2 -test, Fisher の直接確立法 NS: not significant

注1) 重症度の分布：検定法はU-testによる

注2) 改善率：検定法は χ^2 -test, Fisherの直接確率法による。

Fig. 2. 尿中白血球数の推移 (本図の訂正) 第3段のT>GをT<Gに訂正

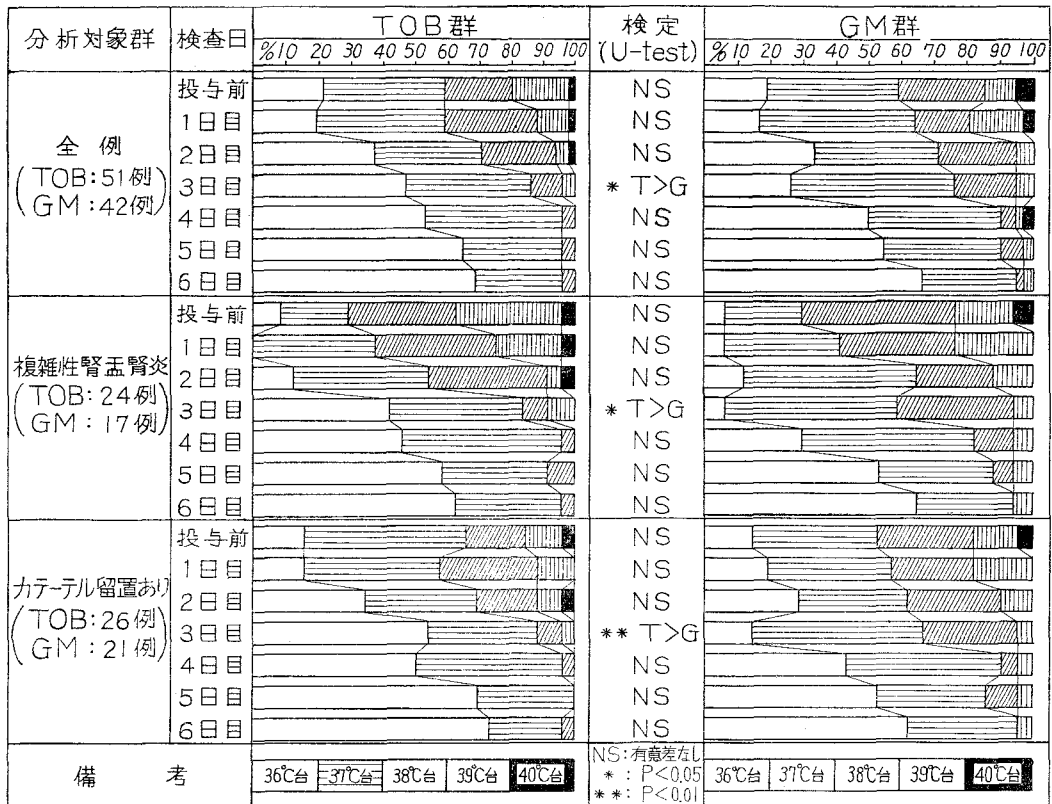


Fig. 3. 体温の推移 (訂正 備考欄の37℃台は横線, 38℃台は斜線, 39℃台はタテ線でしめす)

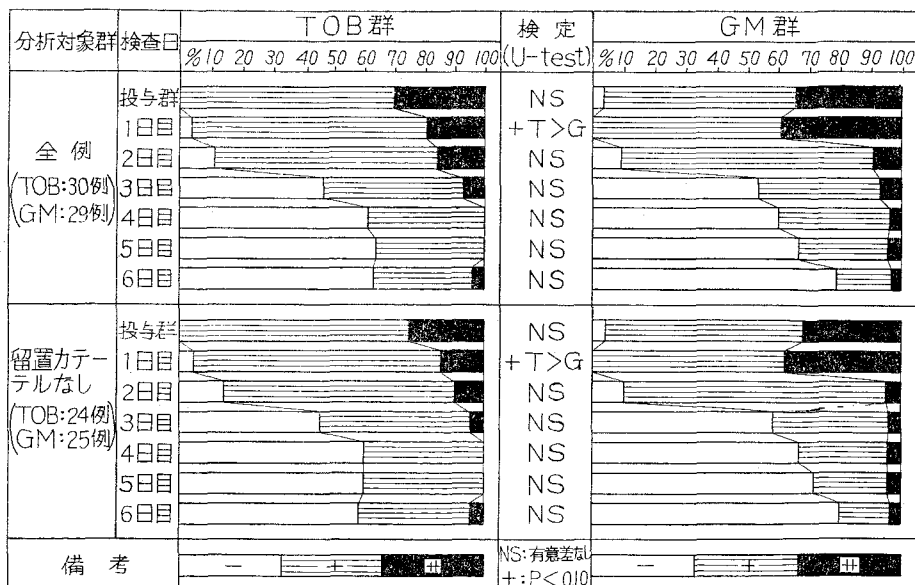


Fig. 4. 残尿感の推移

Table 11. 発熱に対する効果

分析対象群	薬 剤	例 数	総合効果				発熱			
			著効	有効	やや有効	無効	平熱化	下熱	不変	悪化
留置カテーテルなしの症例	TOB群	45	13	14	7	11	10	5	28	2
		%	76			24	33		63	4
	GM群	58	22	20	5	11	9	1	47	1
		%	81			19	17		81	2
	検定		NS			NS	+ T > G			NS
留置カテーテルなしの複雑性腎盂腎炎症例	TOB群	11	3	4	3	1	5	4	2	0
		%	91			9	82		18	0
	GM群	16	7	6	0	3	5	0	11	0
		%	81			19	31		69	0
	検定		NS			NS	* T > G			NS
急性症例	TOB群	13	4	3	3	3	9	4	0	0
		%	77			23	100		0	0
	GM群	12	7	1	1	3	6	2	3	1
		%	75			25	67		25	8
	検定		NS			NS	+ T > G			NS

検定法： χ^2 -test, Fisher の直接確立法NS: not significant +: $P < 0.10$ *: $p < 0.05$

さらに、留置カテーテルなしの症例および病期別の急性症例でも TOB 群に発熱に対するすぐれた効果の傾向 ($P < 0.10$) が認められた (Table 11).

Table 12. 留置カテーテルありの複雑性腎盂腎炎症例での主治医判定効果

分析対象群	薬 剤	主治医判定効果					
		例 数	著効	有効	やや有効	無効	不明
留置カテーテルありの複雑性腎盂腎炎症例	TOB群	18	4	5	5	4	0
		%	78			22	0
	GM群	14	0	4	2	7	1
		%	43			50	7
	検定		+ T > G			NS	

検定法： χ^2 -test, Fisher の直接確立法+: $p < 0.10$

また、留置カテーテルありの複雑性腎盂腎炎症例での主治医判定の効果において、TOB 群に優位な傾向 ($P < 0.10$) を認めた (Table 12).

なお、発熱以外のその他の項目については、上記層別のいずれの症例においても両群間に差は認められなかった。

2) 重症度の推移

Table 5 に示したごとく、尿中細菌数、尿所見 (検鏡、白血球数、赤血球数、蛋白)、体温および自覚症状 (頻尿、排尿痛、残尿感、腰部痛) の各検査項目についてその重症度を判定し、尿中細菌数と尿所見では 3 日目、6 日目の推移を、体温と自覚症状では投与終了までの毎日の推移を、上記の全般的改善度の場合と同様に全例および同一層別症例群について比較検討した。ただし、頻尿、排尿痛、残尿感については腎盂腎炎および留置カテーテルありの症例を除外し、また、腰部痛については膀胱炎を除外して検討した。

重症度の推移を検査項目別にみると、尿中細菌数については、留置カテーテルなしの症例において、3 日

目の改善率 ($P < 0.10$), 6 日目の重症度の分布 ($P < 0.05$) で GM 群に優位の結果が得られた (Fig. 1). 検鏡による尿中細菌数については, 全例および各層別のいずれにおいても有意差を認めなかった. 尿中白血球数については, 複雑性腎盂腎炎の 6 日目の重症度の分布において TOB 群に優位な傾向 ($P < 0.10$) が認められた (Fig. 2). 投与前分離菌として *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* および *Serratia* を単独に検出した症例について, 分離菌種別にみた尿中白血球数の推移では, *Serratia* 分離症例の 3 日目の改善率で GM 群に優位な傾向 ($P < 0.10$) が認められた (Fig. 2). 全例における尿中赤血球数, 尿蛋白の推移には有意差を認めなかった. いっぽう, 体温の推移においては, 全例 ($P < 0.05$), 複雑性腎盂腎炎症例 ($P < 0.05$), 留置カテーテルありの症例 ($P < 0.01$) のいずれにおいても 3 日目の重症度の分布で TOB 群に有意にまさる効果が認められた (Fig. 3). 自覚症状のうち, 残尿感については, 全例および留置カテーテルなしの症例において 1 日目の重症度の分布で TOB 群に優位な傾向 ($P < 0.10$) が認められた (Fig. 4) が, その他の頻尿, 排尿痛, 腰部痛については両群間に有意な差は認められなかった.

4. 尿中分離菌の MIC 値と効果の関係

投与前分離菌として 1 種類のみを分離した症例のうち, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* および *Serratia* の 5 菌種を分離した症例について, 分離菌の MIC 値と総合効果ならびに細菌学的効果との関係を検討した.

TOB 群 49 例では, 総合効果および細菌学的効果のいずれにおいても, 有効例, または菌消失・減少例の大部分は MIC 値が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布しており, 無効例または菌不変例の大部分は $25 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布する傾向を示し, MIC 値と効果の間に一定の関係が認められた (Table 13). この傾向は MIC 測定時の接種菌量が 100 倍希釈の場合に一層明らかであった. GM 群 67 例においても TOB 群で観察されたと同様の傾向が認められた (Table 13).

5. 副作用の検討

副作用を検討した症例は 200 例 (TOB 群 97 例, GM 群 103 例) である.

これらの症例について, 実験方法の項で記載した各種臨床検査あるいは症状の詳細な観察によって, 各研究機関から報告された副作用症例は, TOB 群で 18 例 (18.6%), GM 群で 20 例 (19.4%) であり, 両群間の副作用の発生頻度に差は認められなかった.

副作用の種類としては, Table 14 に示すものが報

Table 13. 分離菌の MIC 値と効果の関係

薬 剤	効 果	MIC (μg/ml)																	
		接種菌量：原 液									接種菌量：100倍希釈液								
		≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
TOB群 49例	総合効果	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効
	著 効	1	2	3	4	1	1	2	1	1	1	3	2	3	1	1	1	2	1
	有 効	2	3	2	2	3	4	2	2	4	2	5	3	2	2	1	3	2	3
	無 効	1	1	3	3	1	1	1	1	1	2	2	3	3	1	2	1	2	3
GM群 67例	細菌学的効果	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効
	著 効	1	4	3	7	1	1	2	1	1	4	4	3	1	1	1	2	1	1
	有 効	1	1	1	5	2	2	2	2	2	2	9	6	4	2	2	4	2	2
	無 効	1	1	4	1	3	6	3	2	2	1	3	5	4	4	1	4	1	1
TOB群 49例	総合効果	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効	効
	著 効	1	2	6	10	2	2	2	1	1	4	10	5	2	1	1	2	1	1
	有 効	3	3	2	2	3	1	3	5	1	4	5	4	1	1	1	4	3	3
	無 効	1	1	4	5	3	6	5	4	3	1	3	5	6	4	3	4	1	1

注) *Pseudomonas*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* の 5 菌種の単独感染例

告されており、このうち、副作用による投与中止例は頭重感、嘔気、嘔吐を訴えた GM 群の 1 例のみで、他の症例はいずれも試験薬剤の投与が完了された症例である。

Table 14. 副作用（各研究機関からの報告症例）

	例数	薬 剤		処 置
		TOB群	GM群	
全 症 例	200	97	103	
副作用例数 (発生頻度%)	38 (19.0)	18 (18.6)	20 (19.4)	
頭重感、 嘔気、嘔吐	1	0	1	投与中止
注射部痛	28	11	17	投与完了
BUN の上昇	1	0	1 (12→32)	投与完了
Alkaline phosphatase の上昇	1	1 (1.8→7.2)	0	投与完了
s-GOT, s-GPT の上昇	7	6	1	投与完了

臨床検査値の異常例としては、GM 群の 1 例で BUN の上昇、TOB 群の 1 例で alkaline phosphatase の上昇、TOB 群の 6 例と GM 群の 1 例で s-GOT, s-GPT の上昇が報告されている。

6. 臨床検査値におよぼす影響の検討

試験薬剤の臨床検査値におよぼす影響を検討するにあたり、まず、各検査項目について実測値の変動を全測定症例での集団として検討し、ついで、集団として検討した結果において問題があると考えられる検査項目について、異常値を示した症例の実測値を列挙することとした。

すなわち、全測定症例での集団としての検討においては (Table 15)、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、赤血球数、s-GPT, alkaline phosphatase および血清クレアチニン値については、両薬剤群のいずれにおいても有意な変動は認められなかった。白血球数については、両群ともに低下例が有意に多く、感染症の治癒に伴った低下と考えられる。s-GOT については、TOB 群および GM 群ともに実測値の上昇を示した症例が有意に多く ($P < 0.05$)、s-GOT に対して両剤は同様な影響を認めた。しかし、BUN については TOB 群では有意な変動を認めなかったが、GM 群では BUN 値の上昇を示した症例が有意 ($P < 0.01$) に多かった。このように、集団としての検討において、s-GOT および BUN について有意な変動を認めたので、これらの検査項目で、投与後に異常値 (s-GOT, s-GPT では 40 単位以上、BUN では 20 mg/dl 以上)

を示した症例を各研究機関から報告された調査表の実測値から抜き出し、その実測値を Table 16 に列挙した。なお、s-GPT についても参考として列挙した。

なお、試験薬剤が第 8 脳神経系に対し影響を有することから、投与患者ではできるかぎり聴力検査を実施することに努めた。

その結果、投与前後にオーディオグラムによる聴力検査を実施しえた症例は 15 例 (TOB 群 7 例、GM 群 8 例) で、いずれの症例においても薬剤投与による明らかな異常は認められなかった。

総括ならびに考察

TOB については、すでに基礎的ならびに臨床的に検討された成績が多く報告されており、GM に比較して、緑膿菌に対する抗菌力が強く、動物での毒性、腎毒性、耳毒性が少ないとされている⁹⁾。

しかし、本邦においては二重盲検法により、薬効を GM と比較した成績の報告はなく、その検討が望まれていた。

今回、われわれは TOB の有効性と安全性を評価する目的で、尿路感染症を対象とし、GM を比較対照薬とする二重盲検法による比較試験をおこない、その結果を報告した。

結果を要約すると、まず、比較した両薬剤群での患者特性の均一性については、いずれの背景因子においても有意な差は認められず、両剤の薬効比較検討が可能であると考えられた。

次いで、両剤とも 1 回 60 mg を 1 日 2 回、最低 5 日間連続投与後の全般改善度の検討では、全症例に対する総合効果、細菌学的効果、臨床的效果 (尿中白血球数、発熱、自覚症状)、主治医判定による効果のいずれの項目についても両群間に有意差は認められなかった。しかし、疾患別、留置カテーテルの有無別、留置カテーテルの有無および疾患別、病期別、投与前分離菌別に症例を層別して、両群間の効果を比較検討すると、発熱において、留置カテーテルなしの複雑性腎盂腎炎症例で TOB 群が GM 群に比し有意 ($P < 0.05$) にすぐれた効果が認められた。

さらに留置カテーテルなしの症例および病期別の急性症例でも TOB 群に発熱に対するすぐれた効果の傾向 ($P < 0.10$) が認められた。

また、留置カテーテルありの複雑性腎盂腎炎症例での主治医判定の効果において、GM 群に比し TOB 群に優位な傾向 ($P < 0.10$) を認めた。

さらに、尿中細菌数、尿所見、体温および自覚症状のそれぞれについて、両剤間での重症度の推移を経日

Table 15. 臨床検査値におよぼす影響

検 査 項 目	薬 剤	実 測 値				前後の変動 (例数)			検 定					
		Mean±S.D. (例数)		Min.～Max.					群内変動		低下↓		上昇↑	
		投 与 前	投 与 後	投 与 前	投 与 後	低下	不変	上昇	Sign-t	Wilco.	χ ²	F	χ ²	F
Ht (％)	TOB群	37.37± 5.05 (96)	37.32± 4.72 (93)	23.30～ 51.00	22.60～ 47.30	48	5	40	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	GM 群	36.98± 5.48 (98)	36.76± 5.45 (93)	23.00～ 51.00	20.00～ 49.00	43	3	43	NS	NS				
Hb (g/dl)	TOB群	12.43± 1.82 (94)	12.55± 1.67 (92)	7.50～ 17.00	7.30～ 16.00	46	5	41	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	GM 群	12.22± 1.98 (99)	12.20± 2.06 (92)	7.00～ 18.20	6.60～ 17.00	42	9	39	NS	NS				
RBC (×10 ⁴)	TOB群	391.17±56.02 (96)	388.03±56.72 (94)	237.00～528.00	229.00～596.00	53	0	41	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	GM 群	387.04±61.86 (101)	388.92±60.06 (95)	222.00～523.00	204.00～538.00	42	1	50	NS	NS				
WBC	TOB群	8323±3368 (96)	7525±2614 (93)	3200～23700	3600～17200	56	1	36	↓*	↓**	NS	NS	NS	NS
	GM 群	7858±2810 (101)	7250±3064 (95)	3100～19600	2900～25300	62	1	30	↓**	↓***				
s-GOT (U.)	TOB群	32.73±34.32 (94)	38.78±46.25 (94)	5.00～203.00	5.00～352.00	35	5	53	NS	↑*	NS	NS	NS	NS
	GM 群	36.35±57.48 (102)	32.76±23.41 (95)	8.00～490.00	8.00～157.00	33	9	52	NS	↑*				
s-GPT (U.)	TOB群	24.63±24.77 (94)	29.13±31.67 (94)	3.00～138.00	3.00～172.00	37	8	48	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	GM 群	27.43±33.12 (102)	24.85±19.20 (95)	3.00～265.00	2.00～122.00	46	2	46	NS	NS				
Alk-Pase (U.)	TOB群	9.27±15.53 (87)	9.29±16.22 (88)	0.70～ 92.00	0.60～ 90.00	46	3	53	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	GM 群	10.75±14.54 (98)	10.55±15.57 (92)	1.10～ 90.00	0.80～ 90.00	44	5	40	NS	NS				
BUN (mg/dl)	TOB群	16.61± 5.56 (96)	15.67± 5.01 (92)	5.50～ 35.00	4.50～ 31.30	50	3	39	NS	NS	**	**	*	*
	GM 群	15.30± 4.99 (103)	16.81± 6.46 (95)	6.00～ 28.00	6.00～ 40.00	30	9	56	↑**	↑**	T>G T>G T>G T>G			
Creatinine (mg/dl)	TOB群	1.09± 0.34 (89)	1.13± 0.39 (87)	0.40～ 2.30	0.40～ 3.10	34	10	41	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	GM 群	1.05± 0.32 (92)	1.11± 0.33 (88)	0.50～ 2.20	0.53～ 2.20	32	7	45	NS	NS				

検定法：Sign-t=Sign test

NS：not significant

Wilco.=Wilcoxon test

*：p<0.05

χ²=χ²-test

**：p<0.01

F=Fisherの直接確率法

***：p<0.001

Table 16. s-GOT, s-GPT, BUN の異常を示した症例の実測値 (投与前→投与後)

TOB 群				GM 群			
薬剤 No.	s-GOT	s-GPT	BUN (mg/dl)	薬剤 No.	s-GOT	s-GPT	BUN (mg/dl)
1-3	20→59*	30→89*	15→22	2-1			21.9→20.3
5-4	34→53*	27→98*		4-3	28→22	24→44	21→40
11-5			20.9→26.5	5-5	13→138*	25→110*	
12-4	25→41			11-4			19.1→21.0
13-2	31→72*	36→50*		12-2			17→23
13-6	33→104*	34→103*		13-3	22→60	25→46	
23-4			25→24	15-3	38→45	48→44	
25-2	199→67	44→46		15-4	36→43	66→68	12→32*
25-5	20→43			23-3			18.5→26.5
36-6	18→42			24-6			20→21
42-6	192→251	138→172	30.4→31.3	31-2	25→44		20→31
43-4	34→69			31-5			25→34
43-5	68→164*	68→167*		32-4	47→74	40→47	11→23
43-6	38→352*	13→105*		36-4	45→58	41→53	28→35
51-4	38.3→91.4	23.3→69.3		41-4			26.1→27.4
53-2			9.0→21.5	42-2	24→46		
62-1			25.0→27.5	42-5			21.6→26.1
63-1			25.0→27.5	43-1	36→56		
63-5			20.0→25.0	43-3	42→45		
63-6			30.0→25.0	45-3	13→41		17.1→20.7
64-2			20.5→21.8	51-1			15.8→22.2
65-2	25→53			51-2	165→157	106→122	
66-2			23.8→26.4	53-5			48→48
66-5			26.3→22.3	55-4			13.5→20.5
66-6	46→44	95→128		55-5			21.0→21.5
				61-4			22.5→25.0
				62-4	46→83		
				63-2	25→59		
				63-4	27→44	20→50	25→30
				65-4			18.8→33.2

* 研究機関より副作用として報告された症例

的経過として比較的検討すると、尿中細菌数では留置カテーテルなしの症例の3日目の改善率 ($P<0.10$), 6日目の重症度の分布 ($P<0.05$) において GM 群優位の結果が認められ、尿中白血球数については複雑性腎盂腎炎症例の6日目の重症度の分布において TOB 群優位な傾向 ($P<0.10$), 投与前分離菌別での *Serratia* 分離症例の3日目の改善率に GM 群優位な傾向 ($P<0.10$) が認められた。

また、体温の推移においては、全例 ($P<0.05$), 複雑性腎盂腎炎症例 ($P<0.05$), 留置カテーテルありの症例 ($P<0.01$) のいずれにおいても3日目の重症度の分布で、GM 群に比し TOB 群に有意にまさる効果が認められた。

さらに、自覚症状のうちの残尿感の推移において、全例および留置カテーテルなしの症例で1日目の重症度分布で TOB 群に優位の傾向 ($P<0.10$) が認められた。

なお、その他の検討項目については、全例およびいずれの層別群においても両群間に有意な差は認められなかった。このように TOB 群と GM 群の薬効を種々な効果判定項目について、全般的改善度および重症度の推移として検討した結果では、上記のように、いくつかの項目において TOB 群と GM 群に有意な差またはいずれか一方の群に優位な傾向を認めたが、個々の結果の意義については、各層別化した場合の症例数からみても明確な結論をくだすことは困難と考えら

れる。しかし、解熱効果および体温の重症度推移において、いくつかの分析対象群で、TOB 群が GM 群に比し、有意にまさる効果を認めたことは、TOB の有用性を判定するうえで興味ある結果と考えられる。すなわち、GM の臨床効果が従来高く評価されているという前提で、今回の成績を考慮すると、TOB は臨床的に有用性の高い薬剤であると判断される。

副作用については、その発生頻度において両群間に有意差はなかった。しかし、種類別には、注射部痛で TOB 群に11例 (11.3%)、GM 群で17例 (16.5%) が報告され、s-GOT および s-GPT の上昇例として TOB 群で6例 (6.2%)、GM 群で1例 (1.0%) が報告されている。

しかし、s-GOT、s-GPT の上昇については、全症例での集団としての検討および投与後異常値を示した症例での検討において、両薬剤群ともほぼ同程度の影響または上昇例数を示し、この点、s-GOT および s-GPT に対する影響において、両剤間に差異があるものとは断定しがたい。BUN に対する影響については、副作用として BUN 上昇が GM 群で1例報告され、全症例での集団としての検討結果において、GM 群で BUN 値の上昇を示した症例が有意 ($P < 0.01$) に多かった。この結果を直ちに臨床的に意味のある副作用として意義づけることには問題があるが、注目すべき結果と考えられ、今後の検討をまっところが多い。

以上の結果は、臨床効果、症状の推移などいずれも従来報告された複雑性尿路感染症に対する両薬剤の成績と大差のない成績であった⁶⁻¹²⁾。

要 約

1) TOB の有効性、安全性を検討する目的で、尿路感染症を対象とし、GM を比較対照薬として、二重盲検法による比較試験をおこなった。

2) 両薬剤群間の患者特性にかんする各種背景因子については、両群間に有意差を認めなかった。

3) 全症例での全般的改善度においては、両群間に有意差は認めなかった。

症例を層別した検討では、留置カテーテルなしの複雑性腎盂腎炎の症例において発熱の改善度で TOB 群が GM 群に比し有意にまさる効果を認めた。

4) 効果判定項目別の重症度推移においては、発熱の推移について、全例、複雑性腎盂腎炎および留置カテーテルありの症例において、3日目に TOB 群が GM 群に比し有意にまさる結果を認めた。

また、尿中細菌数の推移では、留置カテーテルなしの症例で6日目に GM 群に有意にまさる結果を、尿中白血球数の推移では複雑性腎盂腎炎の症例で6日目に TOB 群にすぐれた傾向を認めた。

5) 副作用ありとして報告された症例数について、両群間に推計学的な差は認められなかった。

参 考 文 献

- 1) Stark, W.M.: M.M. Hoehn and N.G. Knox: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. I. Detection and biosynthesis: Antimicrob. Agents & Chemother., p. 314, 1967.
- 2) Koch, K.F. and J. A. Rhoades: Structure of nebramycin factor 6, a new aminoglycosidic antibiotic: Antimicrob. Agents & Chemother., p. 309, 1971.
- 3) 石山俊次・ほか: 第22回日本化学療法学会総会〔新薬シンポジウム3〕Tobramycin: Chemotherapy, **22** (10): 1554, 1974.
- 4) コントローラー委員会: 薬効評価システム解説書 (第1部): 臨床評価, **3** (1): 99~115, 1975.
- 5) 中沢昭三・ほか: Tobramycin 特集号: Chemotherapy, **23** (3): 843~1553, 1975.
- 6) 清水保夫・ほか: アミノ配糖体系5薬剤の臨床細菌学的評価: Chemotherapy, **23** (3): 1272~1281, 1975.
- 7) 三田俊彦・ほか: 複雑な尿路感染症に対する Tobramycin の基礎と臨床: Chemotherapy, **23** (3): 1297~1304, 1975.
- 8) 近藤捷嘉・ほか: 複雑性尿路感染症に対する Tobramycin の使用経験: Chemotherapy, **23** (3): 1305~1312, 1975.
- 9) 藤村宣夫・ほか: 泌尿器科領域における Tobramycin の使用経験: Chemotherapy, **23** (3): 1313~1321, 1975.
- 10) 熊沢浄一・ほか: Tobramycin の尿路感染症に対する使用経験: Chemotherapy, **23** (3): 1322~1329, 1975.
- 11) 上村計夫・ほか: 尿路感染症に対する Tobramycin の検討: Chemotherapy, **23** (3): 1330~1334, 1975.
- 12) 大井好忠・ほか: 泌尿器科領域における Tobramycin の基礎的臨床的検討: Chemotherapy, **23** (3): 1348~1353, 1975.

(1975年10月13日迅速掲載受付)